

# **HEPATIITTI B -ROKOTUKSEN JÄLKEINEN SERONEGATIIVISUUS JA TEHOSTEROKOTUSTEN VAIKUTUS**

Elina Peltonen  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen laitos  
Tampereen yliopiston rokotetutkimuskeskus  
Marraskuu 2010

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen laitos  
Virologian tutkimusryhmä

## ELINA PELTONEN: HEPATIITTI B -ROKOTUKSEN JÄLKEINEN SERONEGATIIVISUUS JA TEHOSTEROKOTUSTEN VAIKUTUS

Kirjallinen työ, 27 s.  
Ohjaaja: professori Timo Vesikari

Marraskuu 2010

Avainsanat: *serokonversio, riskitekijä, lisärokotus*

Hepatiitti B -virus on infektoinut kolmasosan maailman väestöstä. Sen leviämistä on jo pitkään eliminoitu rokottein, mutta pieni osa rokotetuista jää ilman suojaa antavaa tasoa täydellisenkin rokotesarjan jälkeen. Seronegatiivisuuden riskitekijöistä ja tehosterokotusten vaikutuksista tehtiin kirjallisuuskatsaus, ja lisäksi tehosterokotuksissa huomioitiin Tampereen yliopiston rokotetutkimuskeskuksen järjestämät lisärokotukset. Lisärokotteena tarjottiin 20 µg Engerix-B:tä (GlaxoSmithKline) kaikille, jotka aiemmassa keskuksen tutkimuksessa olivat saaneet hepatiitti B -rokotteen, mutta jääneet ilman riittävää vastetta.

Riskitekijöitä ovat miessukupuoli, korkea ikä, ylipaino, tupakointi ja keskosuus. Perimän kohdalla serokonvertoimiseen vaikuttavat ainakin useat HLA-alleelit, mutta myös komplementille ja sytokiineille näyttäisi löytyvän yhteyksiä. Tampereen yliopiston rokotetutkimuskeskuksen järjestämissä tehosterokotuksissa neljä tutkittavaa serokonvertoi, mutta kolme tutkittavaa jäi edelleen seronegatiiviseksi. Tämä on samassa linjassa muun kirjallisuuden kanssa siitä, että serokonversioprosentteja voi riskitekijöihin vaikuttamisen lisäksi parantaa myös tehosterokottamalla. Suurimmalla osalla primaarirokotukselle serokonvertoimattomista henkilöistä vasta-ainetaso nousee hitaammin, useamman rokotuksen jälkeen.

# **SISÄLLYS**

- 1 JOHDANTO**
- 2 TUTKIMUKSEN AINEISTO JA MENETELMÄT**
- 3 SERONEGATIIVISUUDEN RISKITEKIJÄT**
  - 3.1 Ikä seronegatiivisuuden riskitekijänä**
  - 3.2 Sukupuoli seronegatiivisuuden riskitekijänä**
  - 3.3 Ylipaino seronegatiivisuuden riskitekijänä**
  - 3.4 Tupakointi seronegatiivisuuden riskitekijänä**
  - 3.5. Serokonversio keskosilla**
  - 3.6 Perimän seronegatiivisuuden riskitekijänä**
- 4 LISÄROKOTUSTEN VAIKUTUKSET SERONEGATIIVISIKSI JÄÄNEILLÄ**
  - 4.1 Lisärokotuksien vaikutukset lapsilla**
  - 4.2 Lisärokotuksien vaikutukset aikuisilla**
  - 4.3 Tampereen yliopiston rokotetutkimuskeskuksen tehosterokotukset**
- 5 POHDINTA**
- VIITTEET**

# 1 JOHDANTO

Hepatiitti B -virus on infektoinut kolmasosan maailman väestöstä. Arviolta 350 miljoonaa ihmistä on viruksen kantajia ja vuosittain noin 600 000 kuolee akuutin tai kroonisen hepatiitti B -infektion seurauksena (World Health Organization 2010). Maailmalla, erityisesti Itä- ja Kaakkois-Aasiassa, jopa 8–10 % väestöstä voi olla viruksen kantajia, mutta länsimaistakaan se ei ole hävinnyt. Vuonna 2009 akuutin taudin sairasti 37 suomalaista (Terveystieteiden tutkimuskeskus 2010). Riskiryhmässä ovat ruiskutettavien huumeiden käyttäjät, sekä heidän että HBsAg-kantajien lapset, heidän kanssaan samassa taloudessa asuvat ja seksikumppanit, ammattimaista prostituutiota harjoittavat sekä verialtistumisvaarassa olevat henkilöt.

Virus tarttuu veren, eritteiden ja limakalvokontaktien välityksellä. Tartunta voi johtaa kliinisesti oireiseen tautiin, mutta noin 60 prosenttia sairastuneista on oireettomia. Oireita ovat väsymys, ruokahaluttomuus, lihas-, nivel- ja mahakivut, ripuli ja oksentelu sekä ikterus, mutta merkittävintä on krooniseen kantajuuteen liittyvä suurentunut maksasyövän ja -kirroosin riski. Pienillä lapsilla tauti on yleensä vähäoireinen, mutta heistä tulee useammin kantajia, kun taas aikuisilla tauti on raju ja voi johtaa kuolemaan. Hepatiitti B -infektion ja -kantajuuden eliminoiminen on Maailman terveysjärjestö WHO:n maailmanlaajuinen prioriteetti, ja se suosittelee hepatiitti B -rokotteen sisällyttämistä kaikkien maiden rokotusohjelmiin (Expanded Programme on Immunization 1992).

Hepatiitti B -viruksen löytäjä Baruch Blumberg ja mikrobiologi Irving Willmanin kehittivät jo vuonna 1971 ensimmäisen hepatiitti B -rokotteen, joka sisälsi lämpökäsittelyllä inaktivoitua virusta (Hepatitis B Foundation 2010). Ensimmäinen kaupallinen rokote on ollut puolestaan saatavilla vuodesta 1982. Se sisälsi infektoituneiden henkilöiden plasmasta puhdistettua inaktivoitua hepatiitti B -virusta. Nykyisin käytössä olevat rokotteet sisältävät hiivasoluissa tuotettua viruksen pinta-antigeenia. Monovalenteista, yhtä taudinaiheuttajaa vastaan suojaavista rokotteista GSK:n Engerix-B ja Merck & Co:n Recombivax HB (Euroopassa HB Vaxpro) ovat

käytössä länsimaissa. Länsimaaisia useampaa taudinaiheuttajaa vastaan suojaa antavia yhdistelmärokotteita ovat Twinrix, Infanrix Hexa ja Infanrix Penta. Rokotetta annetaan kolme annosta, joiden koko määräytyy iän ja rokotteen mukaan 1,5–20 µg. Rokotusaikataulut vaihtelevat rokotteen ja maan mukaan: 6, 10 ja 14 viikon iässä, 2, 4 ja 6 kuukauden iässä tai 0, 1 ja 2 kuukauden aikataululla. Yleisin on kuitenkin myös Suomessa käytössä oleva 0, 1 ja 6 kuukauden aikataulu.

Vastetta rokotteelle on tutkittu jo pitkään. Rokotteet nostavat vasta-ainetasot 90–96 % :lla rokotetuista riittävälle, suojaa antavalle tasolle. Mikäli primaarirokotus on nostanut riittävän vasteen, lisärokotuksia ei tarvita edes riskiryhmillä, sillä suoja säilyy immunologisen muistin ansiosta (European Consensus Group 2000, Bialek ym. 2008). Pieni osa rokotetuista jää kuitenkin seronegatiivisiksi täydellisenkin rokotussarjan jälkeen. Riskitekijöitä inadekvaatille immuunivasteelle on monia, kuten miessukupuoli, korkea ikä, ylipaino ja tupakointi. Myös vastasyntyneistä osa ei serokonvertoi täydellisen rokotesarjan jälkeen, ja perimän vaikutukset seronegativisuuteen ovatkin huomattavat. Ne liitetään erilaisiin immuuniresponssia hidastaviin tai kiihdyttäviin HLA- alleeleihin.

## **2 TUTKIMUKSEN AINEISTO JA MENETELMÄT**

Hepatiitti B -rokotusten jälkeistä seronegatiivisuutta ja tehosterokotusten vaikutuksia on tässä tutkimuksessa tarkasteltu sekä kirjallisuuskatsauksen että tehosterokotusten näkökulmasta. Katsausta varten tehtiin haku Ovid MEDLINE -tietokannassa Advanced Search -haulla ja sanastoa etsittiin Termix-sanastosta. Hepatiitti B -rokotteelle käytettiin hakutermeinä "Hepatitis B Vaccines" tai "Hepatitis B" ja "Vaccination" tai "Viral Vaccines" tai "Viral Hepatitis Vaccines". Syitä vasta-aineiden nousemattomuuteen etsittiin hakusanoilla "Nonresponse" ja sen erilaiset muodot, "Nonconversion", "Seronegativity", "Inadequate", "Age Factors", "Sex Factors", "Smoking", "Obesity", "Overweight", "Body Weight", "Premature Birth", "Infant, Premature", "Immunogenetics", "Genetic Phenomena", "Genotype" ja "HLA Antigens". Tietoa

lisärokotuksista etsittiin yhdistämällä "Nonresponse":n variaionnit, "Nonconversion", "Seronegativity" ja "Inadequate" termeihin "Revaccination", "Immunization, Secondary", "Supplementary dose" ja "Booster". Tulokset rajattiin ensisijaisesti ihmisiin tehtyihin tutkimuksiin ja englanninkielisiin artikkeleihin ja toissijaisesti tutkimustyyppien mukaan mahdollisimman paljon näyttöön perustuviksi artikkeleiksi. Katsauksesta poissuljettiin aiheeseen liittymättömät tutkimukset otsikon ja abstraktin perusteella ja ne tutkimukset, jotka eivät ole Tampereen yliopiston kautta saatavilla. Lisäksi tietoa nykytilanteesta etsittiin luotettavilta internetsivuilta.

Suurin osa syitä tarkastelevista tutkimuksista oli retrospektiivisiä kohorttitutkimuksia, mikä onkin helpoin tapa tutkia riskitekijöitä. Tehosterokotuksia tutkittiin usein jatkona aiemmille tutkimuksille. Tutkimuksissa suojaavan vasta-ainetason rajana pidettiin lähes poikkeuksetta 10 mIU/ml rokotuksen jälkeen, mutta seronegatiivisiksi jääneitä kutsuttiin erilaisin termein. Näin laajasta aiheesta ei ole aikaisemmin tehty katsauksia, mutta tähän katsaukseen kuuluvista pienemmistä osioista on olemassa selvityksiä. Katsauksen tarkoitus on tarkentaa seronegatiivisuuteen vaikuttavia tekijöitä ja antaa suuntaviivaa tehosterokotuksia koskevasta käytännöstä.

Tämän tutkimuksen yhteydessä tehdyissä tehosterokotuksissa otettiin huomioon kaikki Tampereen yliopiston rokotetutkimuskeskuksen tutkimukset, joissa tutkittavat oli rokotettu hepatiitti B:tä vastaan. Osassa tutkimuksia tehosterokotus oli luvattu rokotetutkimuskeskuksen puolesta tarjota, mikäli tutkittava jäi seronegatiiviseksi. Tutkimuksia oli yhteensä kymmenen, joista kaksi oli jatkotutkimuksia. Tutkimusaineistosta seulottiin seronegatiivisiksi jääneet tutkittavat, ja vastemuuttujana käytettiin rokotusten jälkeisiä anti-HBs-tasoja, joissa seronegatiivisuuden rajana pidettiin standardirajaa 10 mIU/ml. Tutkittaville tiedotettiin kirjeitse tutkimuksen tuloksista ja seronegatiiviset (n = 28) kutsuttiin tehosterokotuksiin omille rokotetutkimusklinikoilleen.

Tehosterokotuksen otti yhteensä seitsemän tutkittavaa, ja he kaikki antoivat myös rokotuksen jälkeisen verinäytteen. Tutkittavia oli neljästä tutkimuksesta: kahdesta Merck & Co:n hepatiitti B -rokotetutkimuksesta sekä GlaxoSmithKlinen aivokalvotulehdusrokotteen ja niin kutsutun kuutosrokotteen tutkimuksista. Hepatiitti B -rokotetta tutkittavat olivat saaneet Engerix B-, Recombivax HB-, Infanrix hexa-, Infanrix penta- tai uuden tutkimusrokotteen muodossa.

Ensimmäisellä käynnillä tutkittava tai hänen vanhempansa allekirjoitti suostumuslomakkeen, ja tutkittavalle annettiin tehosterokotteena 20 µg GSK:n Engerix-B:tä intramuskulaarisesti oikeaan tai vasempaan olkavarteen. Verinäytteet otettiin ensimmäisellä käynnillä ennen rokottamista lukuun ottamatta yhtä tutkittavaa, jolta tämä verinäyte jäi ottamatta, ja toisella käynnillä kuukauden kuluttua rokottamisesta. Verinäytteistä mitattiin uudet vasta-ainetasot hepatiitti B:tä vastaan Pirkanmaan sairaanhoitopiirin Laboratoriokeskuksessa immuno- tai elektrokemiluminometrisellä menetelmällä.

Hepatiitti B -rokotetutkimuksista ensimmäinen vertasi Recombivax HB -rokotetta uudella valmistusmenetelmällä tehtyyn tutkimusrokotteeseen terveillä 20–35-vuotiailla aikuisilla (n = 860). Tutkittavat oli jaettu satunnaistetusti ja kaksoissokkoutetusti neljään ryhmään, joista kolme ryhmää sai uutta tutkimusrokotetta ja verrokkiryhmä Recombivax HB:ta. Rokotetta annettiin kaikille tämän monikeskustutkimuksen osallistujille kolme annosta 0, 1, ja 6 kuukauden aikataululla. Rokotussarjan jälkeen tutkimusrokoteryhmien serokonversioprosentit vaihtelivat välillä 97,8–98,9 %, ja keskiarvo oli 98,2 %. Tulos oli vastaava kontrolliryhmän kanssa, josta 98,5 prosentilla vasta-ainetasot olivat nousseet suojaavana pidetylle tasolle. Myös rokotteiden siedettävyys oli ryhmissä yhtä hyvä, mutta eroja oli saavutettujen vasta-ainetasojen keskiarvoissa (tutkimusrokoteryhmässä ja verrokkiryhmässä 1 761 mIU/ml vs. 1 108 mIU/ml).

Toinen hepatiitti B -rokotetutkimus tutki Recombivax HB-, Engerix B- ja uudella tavalla modifioidun rekombinantin hepatiitti B -rokotteen turvallisuutta ja tehoa yhteensä 1 718:lla kahden kuukauden ikäisellä terveellä lapsella. Tutkimus oli kaksoissokkoutettu ja satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa tutkittavat saivat kolme annosta samaa rokotetta. Lisäksi tutkimusrokotetta vertailtiin 5 ja 10 µg:n annoksilla. Tutkimusrokote osoittautui yhtä tehokkaaksi ja turvalliseksi verrattuna rekisteröityihin rokotteisiin. Recombivax HB -rokotetta saaneista serokonvertoi 99,3 % (95 % CI 98,3–100,0 %) ja Engerix B -rokotetuista 99,5 % (95 % CI 98,7–100,0 %). Tutkimusrokotetta 5 µg saaneiden serokonversioprosentti oli 99,3 % (95 % CI 98,3–100,0 %), kun taas 10 µg saaneilla se oli 100,0 % (95 % CI 99,9–100,0 %).

Aivokalvontulehdusrokotetutkimuksessa verrattiin uuden Hib-MenC-rokotteen ja Infanrix™ penta -rokotteen tehoa perinteiseen NeisVac-C™ ja Infanrix™ hexa -rokoteyhdistelmään. Tutkittavat (n = 690) saivat rokotteet 3, 5 ja 11 kuukauden iässä satunnaistetusti ja kontrolloidusti. Uusi yhdistelmärokote oli yhtä turvallinen kuin perinteinen

aivokalvontulehdusrokote, ja anti-PRP- ja sRBA-MenC-tasojä tarkasteltaessa rokotteet olivat yhtä tehokkaita. Hib-MenC-rokotetta saaneista kuitenkin tilastollisesti merkitsevästi suurempi osa oli muodostanut suojan hepatiitti B -virusta vastaan, kuin NeisVac-C™-rokotetta saaneista (98,1 % vs. 94,2 %).

Niin kutsutun kuutosrokotteen tutkimus jatkoi tehosterokottein primaaritutkimusta, joka oli tutkinut Infanrix hexa -rokotteen immunogeenisyyttä, turvallisuutta ja reaktogeenisyyttä kahden, neljän ja kuuden kuukauden iässä rokotetuilla lapsilla. Primaaritutkimuksessa tutkittavat olivat saaneet satunnaistetusti kolme annosta joko säilöntäaineetonta tai säilöntäaineellista SSITGDPa-HBV-IPV/Hib-rokotetta tai rekisteröityä DTPa-HBV-IPV/Hib-rokotetta. Jatkotutkimuksessa 16–20 kuukauden ikäiset kaikki tutkittavat saivat tehosterokotteena rekisteröidyn DTPa-HBV-IPV/Hib-rokotteen, mutta heidät pidettiin edelleen sokkoutettuina. Tehosterokotteella saatiin aikaan yhtä suuri immunologinen vaste kaikissa interventoryhmissä, eikä sen turvallisuusprofiili poikennut aikaisemmista tutkimuksista. Hepatiitti B -vasta-ainepitoisuudet olivat tehosterokotuksen jälkeen nousseet suojaavalle tasolle 99,1 % säilöntäaineetonta rokotetta primaaritutkimuksessa saaneista (95 % CI 95,1–100 %), 99,2 % säilöntäaineellista rokotetta saaneista (95 % CI 95,4–100 %) ja 100 % rekisteröityä rokotetta saaneista (95 % CI 96,9–100 %).

### **3 SERONEGATIIVISUUDEN RISKITEKIJÄT**

Huonolla vasta-ainetasolla on huomattu olevan yhteyksiä usean tekijän kanssa. Ilmeisiä syitä ovat rokotteen ja injektioireitin valinta sekä immuunikato: Rekombinantti rokote on plasmasta puhdistettua rokotetta tehokkaampi ja intradermaalisesti annettu rokote puolestaan intramuskulaarista injektioireittiä parempi (Ghabouli ym. 2004, Turchi ym. 1997). Vanhemmat rokotteet ja intradermaalinen annostelutapa ovat vaihtoehtoina käytännössä vain niissä suuren esiintyvyyden maissa, joissa resursseja rokottaa koko väestöä paremmilla rokotteilla ei ole, sekä muun muassa hemodialyysipotilailla.



### 3.1 Ikä seronegatiivisuuden riskitekijänä

Useat tutkimukset ovat osoittaneet korkean iän riskitekijäksi inadekvaatille vasteelle. Tutkimuksissa tarkasteltiin seronegatiivisiksi jääneiden ja rokotteelle adekvaatin vasteen nostaneiden tutkittavien keski-ikien lisäksi myös eri ikäryhmien serokonversio-osuuksia. Terveysthuoltoalan henkilöstön retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa tutkittavat oli rokotettu joko Engerix-B:llä tai Recombivax HB:llä. Tutkimuksessa havaittiin, että seronegatiivisiksi jääneiden keski-ikä (42,9 vuotta) oli tilastollisesti merkitsevästi korkeampi kuin rokotussarjalle serokonvertoineilla (39,3 vuotta). (Wood ym. 1993b) Toisessa laajassa rokotetutkimuksessa oli terveydenhuoltoalan työntekijöiden lisäksi otettu huomioon myös lääketieteen opiskelijat ( $n = 2\,360$  ja  $1\,153$ ). Siinä vertailtiin kokonaan vasta-aineettomien keski-ikää yli 100 mIU/ml antiHBs-tasoksi saaneiden ikään. Vasta-aineettomien keski-ikä oli huomattavasti korkeampi (52,3 vuotta) kuin vasta-ainetasonsa riittävän korkealle nostaneiden keski-ikä (38,5 vuotta) ( $p < 0,02$ ). (Marinho ym. 1999)

Serokonversioprosentteja tarkastelleista tutkimuksista 112 terveydenhuoltoalan työntekijän tutkimuksessa kolme rokoteannosta saaneiden tutkittavien serokonversiosuhteet alle ja yli 50-vuotiailla olivat 89,5 % (95 % CI 83,3–95,7 %) ja 64,7 % (95 % CI 42–87 %). Tutkimuksessa käytiin läpi kaikki Michiganin yliopistosairaalan työntekijät, joista 47 oli saanut Engerix-B:tä ja 57 Recombivax HB:tä, mutta rokotteella ei ollut merkitystä ikävaikutuksen suhteen. (Havlichek ym. 1997) Prospektiivisesti 1937 terveydenhuoltoalan työntekijällä riskitekijöitä monipuolisesti tarkastelleessa tutkimuksessa huomattiin yli 40-vuotiailla riskin inadekvaatille vasteelle olevan 2,2-kertainen 95% luottamusvälin ollessa 1,2–2,0. Tutkittavat saivat joko 20 µg Engerix-B:tä tai 10 µg Recombivax HB:tä suhteessa 1:1, ja tässäkin tutkimuksessa erot olivat samanlaiset molemmissa ryhmissä. (Averhoff ym. 1998) Connecticutilainen rokotetutkimus havaitsi merkittävän eron vielä matalammalla ikärajalta: alle 30-vuotiaista tutkittavista 2,8% ei serokonvertoinut, kun taas yli 30-vuotiailla vastaava luku oli 42,1%. Tutkimuksessa oli mukana yhteensä 528 palomiestä, ambulanssikuljettajia ja poliiseja, ja kaikille oli annettu rekisteröityä Recombivax HB -rokotetta. (Roome ym. 1993)

### 3.2 Sukupuoli seronegatiivisuuden riskitekijänä

Katsaukseen sisällytetyistä 37 tutkimuksesta viisi löysi positiivisen yhteyden myös miessukupuolen ja hepatiitti B -rokotteiden tehon välillä. Woodin tutkimuksessa riski seronegatiiviseksi jäämiselle oli miessukupuolella 2,0-kertainen (95 % CI 1,2–3,4;  $p = 0,006$ ) naisiin verrattuna (Wood ym. 1993a). Samankaltaiseen tulokseen pääsivät myös Averhoff ym. (1998): heidän mukaansa riski rokotuksen jälkeiselle seronegatiivisuudelle oli 1,6-kertainen (95 % CI 1,3–2,1). Marinho ym. (1999) havaitsivat lisäksi suhteessa useamman naisen vasta-ainetasojen nousseen suojaavalle tasolle: miehistä serokonvertoimattomiksi jäi 13 %, kun taas naisista vain 5 % ( $p < 0,05$ ). Myös itävaltalais tutkimuksessa tutkittavilla, jotka olivat saaneet täydet sarjat satunnaistetusti joko Engerix-B-, Twinrix- tai Gen-H-B-Vax -rokotteita, havaittiin sukupuolien välillä ero. Miesten serokonversioprosentti oli 83,4 %, kun naisilla luku oli 93,4 % ( $p < 0,000001$ ). (Rendi-Wagner ym. 2002) Miesten vasta-ainetasot ovat tutkitusti matalammat myös vuosia rokotussarjan jälkeen: sairaalan henkilökunnan vasta-ainetasot 16 vuotta rokotuksen jälkeen mitannut tutkimus totesi antiHBs-tasojen olevan merkitsevästi matalammat miehillä kuin naisilla ( $p=0,01$ ), sekä ennen kaikille annettua tehosterokotusta että sen jälkeen. (Alavian ym. 2008)

### 3.3 Ylipaino seronegatiivisuuden riskitekijänä

Myös ylipainon on todettu heikentävän vastetta hepatiitti B -rokotukselle. Palomiehillä, ambulanssin kuljettajilla ja poliiseilla hepatiitti B -rokotusten vaikutuksia tarkastellut retrospektiivinen rokotetutkimus havaitsi riskin serokonvertoimattomuudelle nousevan 13,3-kertaiseksi voimakkaasti ylipainoisilla (Roome ym. 1993). Terveystieteiden alan henkilöillä hepatiitti B -rokotteita tutkineessa tutkimuksessa ylipainoisten henkilöiden ( $n = 523$ ) riski jäädä suojaavaa tasoa matalemmalle oli 1,6-kertainen (95 % CI 1,2–2,0) ei-ylipainoisiin ( $n = 1\,207$ ) verrattuna, kun ylipainoisina pidettiin niitä tutkittavia, joiden painoindeksi oli enemmän kuin 95 % normaaliväestöön verrattuna (Averhoff ym. 1998). Minnesotan osavaltion kaikki sairaalat

sisällyttänyt laaja tutkimus puolestaan osoitti painoindeksin keskiarvon olevan tilastollisesti merkitsevästi korkeampi niillä, joilla vasta-aineita ei ollut muodostunut riittävästi, kuin niillä tutkittavilla, joilla vasta-aineet olivat nousseet suojaavalle tasolle (28,6 kg/m<sup>2</sup> vs. 25,6 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ) (Wood ym. 1993a).

### **3.4 Tupakointi seronegatiivisuuden riskitekijänä**

Tupakoinnin yhteys huonoon rokotevasteeseen oli havaittu kolmessa rokotettavien tupakointihistoriaa keränneissä tutkimuksissa. Roomen ym. (1993) tutkimuksen 528 kunnan työntekijästä tupakoijina pidettiin niitä, jotka ovat tupakoineet päivittäin yli kuusi kuukautta elämänsä aikana, kun taas Averhoffin ym. (1998) ja Woodin ym. (1993a) tutkimuksissa tutkittavat saivat itse määritellä oman tupakointinsa tai tupakoimattomuutensa. Riittämättömän antiHBs-tason kehittymiselle saatiin Roomen ym. (1993) tutkimuksessa 3,6-kertainen riski (95 % CI 2,0–6,4), kun taas Averhoff ym. (1998) saivat tulokseksi, hieman ristiriitaisesti, 1,9-kertaisen riskin (95 % CI 1,5–2,6). Woodin ym. (1993a) tutkimuksessa tupakoijiksi itsensä ilmoittaneista 19 % ei serokonvertoinut, kun ei-tupakoitsijoista serokonvertoimatta jäi 9 % tutkittavista. Riskisuhteeksi saatiin 2,2, ja 95 % luottamusväli oli 1,4–2,6 ( $p = 0,001$ ).

### **3.5 Serokonversio keskosilla**

Vastasyntyneille tehdyissä hepatiitti B -rokotetutkimuksissa on havaittu ennenaikaisena syntyneiden lasten vasta-ainetasojen olevan täysiaikaisena syntyvien tasoja matalampia. 10 µg Engerix-B-rokotetta lapsille 0, 1 ja 6 kuukauden iässä antaneessa tutkimuksessa havaittiin ero keskosten ja täysiaikaisina syntyneiden lasten välillä sekä serokonversiossa että vasta-ainetasoissa. Tutkimuksessa oli mukana 57 täysiaikaisena (vähintään 37 raskausviikon ikäisenä) ja 53 ennenaikaisena syntynyttä lasta (synnytys tapahtunut ennen 37. raskausviikkoa ja syntymäpaino alle 1 800 g). Kolme kuukautta viimeisen rokoteannoksen jälkeen otetuista verinäytteistä havaittiin, että ennenaikaisina syntyneistä 77 %:lla (95 % CI 64,7–87,1) oli suojaavat vasta-ainetasot, kun taas täysiaikaisista 98 % (95 % CI 91,6–99,9) oli serokonvertoinut.

Yli 100 mIU/ml tason hepatiitti B -vasta-aineissa saavutti keskosista 41,5 % ja täysiaikaisista 71,9 %. (Freitas da Motta ym. 2002) Samalla rokotusmenetelmällä toteutetussa pitkäaikaistutkimuksessa 57:stä ennenaikaisena syntyneestä 54,4 %:lla vasta-ainetasot olivat suojaavalla tasolla vielä 3–3,5 vuotta rokottamisen jälkeen. Täysiaikaisena syntyneistä (n = 39) suojaavan tason oli säilyttänyt 71,8 % tutkittavista. (Linder ym. 2002) Tutkimukset eivät kuitenkaan ole täysin vertailukelpoisia, sillä pitkäaikaistutkimuksessa ennenaikaisuuden määritelmänä on käytetty syntymistä 35. raskausviikolla tai sitä ennen ja alle 2 000 g:n painoa.

### **3.6 Perimä seronegatiivisuuden riskitekijänä**

Kuitenkaan kaikki täysiaikaisena syntyneet lapsetkaan eivät saavuta suojaavaa vasta-ainetasoa. Seronegatiivisuudella onkin huomattu olevan yhteyksiä T-solujen proliferoitumiseen ja sitä kautta perimän, erityisesti ns. human leukocyte antigen -geeniryhmän (HLA) kanssa, joka säätelee muun muassa T-solujen vastetta vieraille proteiineille. Vain ryhmän II antigeeneilla on huomattu yhteyksiä seronegatiivisuuteen.

Tyypillinen tutkimustapa perimää tutkivissa tutkimuksissa oli suuresta rokotetusta joukosta poimitun seronegatiivisten ryhmän HLA:n allelien vertailu satunnaisesti tutkimusaineistosta poimittuun seropositiivisten ryhmään. Verrokkiryhmän luotettavuutta lisättiin myös sillä, että seropositiivisten lisäksi poimittiin satunnaistetusti ryhmä vapaaehtoisia, joita ei rokotettu, mutta joiden perimä tutkittiin (McDermott ym. 1997). Yhdessä tutkimuksessa ei ollut lainkaan vertailuryhmää, mutta siinä tarkasteltiinkin vain perimän vaikutuksia lisärokotusten jälkeisiin vasta-ainetasoihin (McDermott ym. 1999).

Tutkimuksissa käytetyt rokotteet ja aineistojen määrät vaihtelivat paljonkin: Saksassa 20 µg Engerix-B:tä annettiin 4 269 poliisille, joilta oli jo poissuljettu maksa- ja munuaissairaudet, autoimmuunitaudit ja syövät (Hohler ym. 2002a). Tämän tutkimuksen aineistoa hyödyntävä tutkimus otti huomioon myös 1 622 lasta, jotka oli rokotettu yhdistelmärokotteella hepatiitti B:n lisäksi kurkkumätää, jäykkäkouristusta ja hinkuyskää vastaan (Hohler ym. 1998). Neljän annoksen Engerix-B:tä jälkeen alle 3 mIU/ml -vasta-ainetasoisille tutkittaville annettiin joko 5,

10, 20 tai 40 µg pre S ja S-antigeeneja sisältävää Hepageneä (n = 22, 23, 20 ja 21) (McDermott ym. 1999). Toiseen McDermottin tutkimukseen otettiin standardoidun rokotesarjan jälkeen yli 100 mIU/ml -vasteen nostaneet (117), neljän annoksen jälkeen edelleen serokonvertoimattomat ja hepatiitti B -negatiiviset (96) ja 131 vapaaehtoista edustamaan kokonaisväestöä (McDermott ym. 1997). Serokonvertoimattomat saivat kaksi ylimääräistä annosta kolmea S-antigeenia sisältävää rokottetta. Engerix B:tä annettiin myös intradermaalisesti 2 µg, ja neljän annoksen jälkeen serokonvertoimattomia verrattiin ei-tupakoiviin suojaavan vasta-ainetason saavuttaneisiin (Lango-Warensjo ym. 1998). Engerix-B:tä ja Recombivax HB:tä annettiin tai oli annettu yhteensä 545 rokotettavalle (Wang ym. 2004). Hepatavax-B:tä täyden sarjan saaneista tutkittavista on myös tarkasteltu HLA-alleeleja ja T-solujen toimintaa, mutta tutkimusaineisto jäi pieneksi (n = 7) (Egea ym. 1991). Lisäksi tutkimuksessa, jossa vertailtiin hepatiitti B -rokotettuja, jotka olivat saaneet alle 10 mIU/ml ja yli 1 000 mIU/ml, seronegatiivisille annettiin neljä lisäannosta heidän aiemmin saamaansa rokotetta (Desombere ym. 1998) ja toisessa tutkimuksessa annettiin perheittäin joko plasmasta eristettyä tai rekombinanttia rokotetta (Kruskall ym. 1992).

HLA:n alleeleista eniten näyttöä löytyi DRB1\*0701- ja DQB1\*0202-alleeleille serokonvertoimattomuuteen vaikuttajina. McDermott ym. (1997) havaitsivat, että DRB1\*0701-alleeli löytyi 52,3 %:lta serokonvertoimattomista verrattuna 24,8 %:iin seropositiivisten ryhmästä ja 26,7%:iin väestöverrokkiryhmästä, kun riski oli 3,33- ja 3,01-kertainen. DRB1\*0701:n ristitulosuhteeksi eri tutkimuksessa saatiin 7,49 (95 % CI 2,51–22,28, p = 0,0003) (Hohler ym. 2002b) ja toisessa tutkimuksessa 5,18 p-arvolla < 0,0001 (Wang ym. 2004). DQB1\*0202-alleelin havaittiin olevan 71,6 %:lla serokonvertoimattomista, kun taas kontrolliryhmissä vastaavat luvut olivat 36 % serokonvertoineilla ja 36 % väestöverrokeilla (McDermott ym. 1997). Myös toinen tutkimus havaitsi DQB1\*020-alleelin esiintyvän merkitsevästi enemmän serokonvertoimattomilla kuin serokonvertoineilla (p < 0,001) (Desombere ym. 1998). Lisäksi Engerix-B:tä ja Hepagene:ä antanut tutkimus havaitsi, että DRB1\*0701;DQB1\*0202 homotsygootit eivät nostaneet vasta-ainetasoaan riittävän korkealle viidenkään rokoteannoksen jälkeen, ja heterotsygootit tarvitsivat lisäannokseksi enemmän kuin 10 µg rokotetta (McDermott ym. 1999).

Yhteyksiä havaittiin myös useiden muiden alleelien kohdalla. DRB1\*1301-alleeli vaikutti saksalaistutkimuksessa suojasi seronegatiivisuudelta riskisuhteessa 0,14 (95 % CI 0,04–0,51,  $p = 0,0029$ ) (Hohler ym. 2002b). Samankaltainen tulos oli havaittu myös toisessa tutkimuksessa, jossa se löydettiin 35,2 %:lta hepatiitti B:tä vastaan riittävän vasteen nostaneilta verrattuna inadekvaatin suojan saaneiden 5,5 %:iin riskin ollessa 0,1-kertainen ( $p < 0,0001$ ) (Hohler ym. 1998). Myös DQB1\*0301- ja DQB1\*0501-alleelien huomattiin esiintyvän merkitsevästi useammin serokonvertoineilla kuin niillä, jotka eivät saaneet riittävää vasta-ainetasoa (Desombere ym. 1998, Hohler ym. 1998). Lisäksi eri haplotyyppejä vertaileva tutkimus huomasi haplotyyppien DQB1\*0602; DQA1\*0102; DR15 ja DQB1\*0603; DQA1\*0103; DRB1\*1301 esiintyvän vähemmän seronegatiivisiksi jääneillä kuin serokonvertoineilla ( $p > 0,025$  ja  $0,05$ ), kun taas haplotyyppiä DQB1\*0604; DA1\*0102; DRB1\*1302 oli enemmän seronegatiivisiksi jääneillä kuin serokonvertoineilla ( $p > 0,005$ ) (Hohler ym. 1998).

Komplementin proteiiniolosista C4:n vähäisyyden on havaittu liittyvän hepatiitti B -rokotuksen jälkeiseen seronegatiivisuuteen. C4:n puutegeeni, C4AQ0-alleeli havaittiin 62 %:lla 73 serokonvertoimattomasta verrattuna 32 % 53 serokonvertoineesta ( $p = 0,001$ ). Tutkimus antoi näyttöä myös geenin deleetioiden yhteydestä riittämättömiin vasta-ainetasoihin: C4A-deleetio havaittiin 33 %:lla rokotuksen jälkeen vasta-aineettomasta verrattuna 12 % serokonvertoineista ( $p = 0,006$ ). Lisäksi huomattiin, että C4AQ0-alleeli ilman C4A:n deleetiota oli 43 %:lla niistä tutkittavista, joiden vasta-ainetasot eivät olleet riittävät, kun taas vasta-aineellisista näin oli 22 %:lla ( $p = 0,031$ ). C4A:n deleetio ei siis todennäköisesti olisi ainoa C4-proteiinin puutosta aiheuttava tekijä. (Hohler ym. 2002b)

Myös immuunijärjestelmää sääteleviä sytokiineja koodaavilla geeneillä havaittiin yhdessä rokotetutkimuksessa yhteyksiä seronegatiivisuuteen. Yksittäiset nukleotidipolymorfiaat IL-2- ja IL-4-lokuksissa yhdessä IL-12B-lokuksen insertion tai deleetion kanssa olivat suoraan yhteyhdessä niihin, joille riittäviä vasta-ainetasoja ei ollut muodostunut ( $p = 0,003$ – $0,01$ ). IL-2- ja IL-4-lokusten vaikutukset olivat riippumattomia sekä toisistaan että HLA- ja muista sytokiinigeeneistä (IL4R, IL6, IL10 ja TNF). (Wang ym. 2004) Adekvaatin vasteen saaneiden onkin huomattu ilmentävän huomattavasti enemmän sytokiineja ja heidän lymfosyyttiensä proliferoituvan aktiivisemmin HbsAg:n ollessa läsnä kuin seronegatiiviseksi jääneiden, vaikka

T-solujen määrä verenkierrrossa oli yhtäläinen ja T-solut proliferoituivat normaalisti muille antigeeneille (Egea ym. 1991, Goncalves ym. 2004).

Huonon immuunivasteen syitä etsivissä tutkimuksissa ongelmaksi nousi kaikkien tekijöiden huomiointi ja retrospektiivisissä tutkimuksissa myös sen luotettavuus. Parhaiten tässä oli onnistuttu Averhoffin ym. (1998) ja Woodin ym. (1993a) tutkimuksissa, joiden tutkittavilta kysyttiin ja mitattiin tupakointi, ikä ja paino, sekä Roomen ym. (1993) tutkimuksessa, jossa edellisten lisäksi kontrolloitiin myös pituus, rotu ja alkoholinkulutus. Yhdessäkään tutkimuksesta ei ollut otettu huomioon hepatiitti B:n lisäksi muita sairauksia, kuten immuunivajausta aiheuttavia sairauksia, jotka vaikuttavat vasteen syntyyn oleellisesti. Se saattaa aiheuttaa sekoittuvuutta muiden tekijöiden suhteen (erityisesti ikä), mutta toisaalta taas lisää yleistettävyyttä terveydenhuoltoalan piiriin. Keskostutkimuksissa ei myöskään ollut otettu huomioon keskosten suurempaa sairastuvuutta infektioihin lukuun ottamatta sitä, että Freitas da Motta ym. (2002) olivat poissulkeneet tutkimuksestaan hepatiitti B:tä kantavien ja HIV- tai syfilisinfektioituneiden äitien lapset. Se voi toimia sekoittavana tekijänä ja niin vääristää tuloksia.

Myös eri tekijöiden määrittämisen tulisi olla tarkempaa, sillä muutoin määritelmät saattavat nousta ongelmaksi tutkimusten tuloksia vertailtaessa. Esimerkiksi tupakoinnin arvioiminen on aina objektiivista, ja tutkimustilanteen ilmapiiri saattaa saada tutkittavan kaunistelemaan tai vähättelemään asiaa, mikä johtaa tilastolliseen harhaan. Myös tutkimuksen retrospektiivinen näkökulma tupakointiin voi aiheuttaa muistiharhaa. Keskostutkimuksissakin määritelmät olivat erilaisia pitkäaikais- ja kestoaltaan lyhyempien tutkimusten välillä, mikä vaikeuttaa niiden vertailtavuutta keskenään.

Tutkimusten laajuudet vaihtelivat 112 rokotetusta (Havlichek ym. 1997) 3 513 rokotettavan tutkimukseen (Marinho ym. 1999), jossa oli otettu koko Lissabonin yliopistollisen sairaalan henkilöstö ja lääketieteen opiskelijat huomioon. Suuri otoskoko vähentää satunnaisvirhettä ja on tyyppillistä näille riskitekijöitä kartottaville tutkimuksille, sillä mikäli altistuksen vaikutukset ovat suhteellisen vähäisiä, pienemmillä aineistoilla niitä ei saada esille. Osassa tutkimuksista, erityisesti terveydenhuoltoalan henkilöille tehdyissä tutkimuksissa, saatiin kaikkien rokotettujen tiedot käyttöön, sillä kaikilta vasta-ainetasot oli mitattu jo valmiiksi. Näissä tutkimuksissa

aikavälien vaihteluiden kontrollointi oli kuitenkin hankalaa ja vähentää yleistettävyyttä tiettyihin rokotusaikatauluihin (Wood ym. 1993a). Osassa tutkimuksia tutkittavat kutsuttiin tutkimuksiin, milloin tuloksiin saattaa liittyä lievää valikoitumisharhaa, mutta niissä aikataulut oli mahdollista kontrolloida tarkemmin (Marinho ym. 1999).

Perimää tutkineista tutkimuksista suurin osa oli hyvin toteutettuja helpon vertailun ansiosta. Tutkimusten tulokset tosin eivät ole täysin verrattavissa keskenään, sillä osassa tutkimuksia aineistona oli lapsia ja osassa aikuisia, joiden aikaisemmat rokoteannokset ja niiden määrät vaihtelivat paljoltikin. Yhdessä tutkimuksista vasta-ainetasoja oli kuitenkin tutkittu osittain retrospektiivisesti (Wang ym. 2004). Se saattaa vääristää näkemystä seronegatiivisuudesta ja siten tuloksia, serokonvertoimattomaksi kun on saatettu laskea muutama, joiden vasta-ainetaso on alun perin ollut riittävällä tasolla, mutta on sittemmin laskenut.

## **4 LISÄROKOTUSTEN VAIKUTUKSET SERONEGATIIVISIKSI JÄÄNEILLÄ**

### **4.1 Lisärokotuksien vaikutukset lapsilla**

Hepatiitti B -rokotussarjan jälkeen seronegatiivisiksi jääneiden vasta-ainetasojen nostamista erilaisilla tehosterokotuksilla on tutkittu sekä lapsilla että aikuisilla. Lapsille tehdyissä tutkimuksissa tutkittiin Engerix-B:tä, Heberbiovacia ja Recombivac HB:tä sekä tutkimuksissa raporttoimattomia hepatiitti B -rokotteita. Tehosterokotettujen lasten iät vaihtelivat näissä tutkimuksissa seitsemästä kuukaudesta 12 vuoteen. Aika rokottamisesta vasta-aineiden mittaamiseen oli yksi kuukausi kaikissa muissa paitsi yhdessä tutkimuksessa, jossa se oli 2–4 viikkoa (Jafarzadeh ym. 2008).

Nuorimmat tehosterokotettavat olivat 7–8 kuukauden ikäisiä 0, 1 ja 6 kuukauden iässä aikaisemmin rokotettuja mutta serokonvertoimattomia lapsia. Terveet, HbsAg-negatiivisille äideille täysiaikaisina ja täysipainoisina syntyneet lapset saivat 10 µg rekisteröityä Engerix-B-rokotetta ja kuukauden päästä otettujen verinäytteiden perusteella kaikki heistä olivat



serokonvertoineet. Rokotettavilta mitattiin myös T-soluen proliferoitumista: rokotesarjan jälkeen serokonvertoimattomilla ei ollut proliferatiivista vastetta HbsAg:ta kohtaan, kun serokonvertoineilla näin oli kaikilla. Myös tehosterokotuksen jälkeen vaste jäi matalammalle kuin primaaristi serokonvertoineilla. (Avanzini ym. 2001) Iranissa 7–9 kuukauden ikäiset lapset olivat saaneet kolme annosta raportoimatonta hepatiitti B -rokotetta joko intramuskulaarisesti tai intradermaalisesti, ja heistä 49 serokonvertoimatonta sai vähintään yhden lisäannoksen samaa rokotetta. Heberbiovacia annettiin reisilihakseen satunnaistetusti kolme annosta joko 2,5, 5 tai 10 µg, ja mikäli vasta-ainetasot olivat edelleenkin liian matalat, annettiin vielä yksi samansuuruinen rokote. Ryhmistä 88,5 %, 83 % ja 83 % serokonvertoivat lisärokotuksen jälkeen, ja tutkimuksessa havaittiin, että neljän pienemmän annoksen rokotussarja oli tehokkaampi kuin perinteinen kolme 10 µg:n annosta. (Jafarzadeh ym. 2008) 10–12 kuukautta vanhoilla lapsilla tutkittiin lisäksi Engerix-B:tä, jonka tehoa tarkasteltiin terveillä vastasyntyneillä normaalin rokotussarjan ja siihen serokonvertoimattomien lasten tehosterokotusten jälkeen. Primaaristi serokonvertoimattomille lapsille (n = 38) annettiin kaksi lisäannosta Engerix-B:tä (10 µg). Heistä kaikkien paitsi kahden vasta-ainetasot hepatiitti B:tä vastaan nousivat riittävälle tasolle ja 26 lapsen tasot jopa yli 100 mIU/ml. (Belloni ym. 1998)

Ensimmäisen ikävuoden jälkeen tehosterokotetutkimuksia on tehty 4-vuotiaille ja 10–12-vuotiaille lapsille. 4-vuotiaille annettiin kolme annosta joko 5 tai 10 µg rekombinantia hepatiitti B -rokotetta, jota ei artikkelissa tarkemmin määritelty. Ensimmäisten annosten jälkeisiä vasta-ainetasoja ei tutkimuksessa ollut mitattu, mutta koko tehosterokotesarjan jälkeen kaikki rokotetut saavuttivat suojaavat vasta-ainetasot. (Tan ym. 1994) 10–12-vuotiailla vertailtiin Engerix-B:tä ja Recombivax HB:tä lisärokotuksina kanadalaistutkimuksessa. Tutkittavat saivat samaa rokotetta kuin alkuperäisessä sarjassa, Recombivax HB:tä annettiin iän mukaan joko 2,5 tai 5 µg ja Engerix-B:tä kaikille 10 µg. Kokonaisuudessaan lisärokotuksen aikaansaama serokonversioprosentti oli 89 %, kun vain kaksi, joiden aikaisemmat vasta-ainetasot olivat olleet 0 mIU/ml, eivät serokonvertoineet. Rokotteiden välillä ei havaittu eroa. (Duval ym. 2002)

Kaikki lapsia käsitelleet tutkimukset olivat jatkotutkimuksia aikaisemmille hepatiitti B -rokotetutkimuksille, joten yhtäkään niistä ei ollut satunnaistettu tai sokkoutettu. Duvalin ym. (2002) tutkimuksessa ryhmien vertailussa ei tullut esille merkittäviä eroja.

## 4.2 Lisärokotuksien vaikutukset aikuisilla

Aikuisten tutkimuksista suurimmassa osassa oli tutkittu Engerix-B:tä, ja näistä kahdessa sitä oli verrattu johonkin toiseen rokotteeseen. Lisäksi tutkimuksen kohteina olivat rekombinantit rokotteet Recombivax HB, Enivac, Genhevac ja kolmea S-antigeenia sisältävä uusi hepatiitti B -rokote. Tutkimuksissa rokotteet oli normaalin käytännön mukaisesti annettu intramuskulaarisesti deltoideus-lihakseen ja serokonversion rajana oli kaikissa tutkimuksissa käytetty 10 mIU/ml. Aika rokotteiden antamisesta vasta-ainetasojen mittaamiseen vaihteli yhdestä kolmeen ja puoleen kuukauteen asti, mutta selvästi yleisin oli yksi kuukausi. Suurin osa aikuisille tehdyistä tutkimuksista oli tehty terveydenhuoltoalan työntekijöillä ja opiskelijoilla. Iän alarajat vaihtelivat 17 ikävuodesta neljääkymmeneen ja ylärajoista alin oli 59 vuotta. Muutamassa tutkimuksessa yläikärajaa ei ollut.

Saksassa tutkittiin 20 µg:n lisäannoksien Engerix-B:tä vaikutuksia terveydenhuoltoalan työntekijöillä, joille ei ollut muodostunut 100 mIU/ml:n -suuruista vastetta kolmen rokotusannoksen jälkeen (n = 171). Ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen niistä, joiden vasta-ainetasot primaarirokotuksien jälkeen olivat jääneet alle 10 mIU/ml 92,3 % serokonvertoi ja kolmen annoksen jälkeen kaikki. Niistä, joiden vasta-ainetasot olivat ennen tutkimusta olleet välillä 10–100 mIU/ml 93,0 % serokonvertoi ensimmäisen lisärokotuksen jälkeen, ja heistä kaikki saavuttivat suojaavan vasta-ainetason jo toisen annoksen jälkeen. Tutkimuksessa ei havaittu yhteyksiä iän, sukupuolen tai painoindeksin suhteessa serokonvertointiin. (Clemens ym. 1997) Erisuuruisia (20 tai 40 µg) annoksia Engerix-B:tä lisärokotuksena on tutkittu 52:lla yli 18-vuotiaalla aikuisella, joiden vasta-ainetasot olivat pysyneet matalina neljän 20 µg annoksen jälkeen. 20 µg ja 40 µg ryhmien serokonversio-osuudet olivat 54,5 % ja 43,5 % kolme kuukautta lisärokotuksen jälkeen ilman merkitseviä eroavaisuuksia. Myöskään haittavaikutuksissa ei huomattu annosten välillä tilastollisesti merkitseviä eroja, eikä lisärokotuksen serokonversiolla havaittu yhteyttä BMI:hin tai tupakointiin. (Goldwater 1997) Kolmannessa Engerix-B:tä käsittelevässä tutkimuksessa verrattiin Engerix-B-lisärokotuksen (20 µg) eroja homoseksuaalisten miesten ja mies- ja naispuolisten terveydenhuoltoalan työntekijöiden välillä (Das ym. 2003b).

Homoseksuaalisten miesten ryhmässä vaste oli pienempi kuin terveydenhuoltoalan henkilöissä ( $p < 0,001$ ) ja näissä ryhmissä 2–6 viikkoa ensimmäisen lisärokotuksen jälkeen tutkittavista serokonvertoi 10/19 (52,6 %), 18/28 (64,3 %) ja 21/25 (84,0 %). Uudelleen toistetun kolmen annoksen sarjan jälkeen ryhmistä serokonvertoi vielä 2/8 (25,0 %), 4/6 (66,7 %) ja 3/4 (75,0 %). (Das ym. 2003b)

Clemensin ym. (1997) ja Dasin ym. (2003b) tutkimuksissa ei Engerix-B:tä ollut verrattu mihinkään, joten niitä ei oltu sokkoutettu eikä satunnaistettu. Molemmissa ilmenevä suuri seurannasta poisjääneiden määrä, Clemensin ym. (1997) tutkimuksessa 67/171, merkitsevästi enemmän niillä, joiden vasta-ainetasot primaarirokotuksen jälkeen olivat jääneet alle 10 mIU/ml, ja Dasin ym. (2003b) tutkimuksen homoseksuaalisten miesten 46/71, vähensi tulosten luotettavuutta. Lisäksi Dasin ym. (2003b) tutkimuksessa vertailuryhmän seksuaalinen suuntautuminen ei ollut tiedossa, mikä vähensi luotettavuutta homoseksuaalisten ja terveydenhuoltoalan työntekijämiesten välisiä eroja, vaikka HIV:n sekoittavuus otettiin huomioon testaamalla. Goldwaterin ym. (1997) tutkimus oli sekä satunnaistettu että tutkittavien osalta sokkoutettu. Satunnaistaminen oli kontrolloitu monen tekijän suhteen, muun muassa ikä, sukupuoli, BMI ja tupakointi, mikä vähentää sekoittavien tekijöiden aiheuttamaa virhemahdollisuutta.

Engerix-B:n lisärokotuksen tehoa on verrattu S, pre-S1 ja pre-S2-antigeeneja sisältävään Hepacare-rokotteeseen (Zuckerman ym. 2001), sekä uutta, ”neljännen systeemin adjuvanttia” sisältävään hepatiitti B -rokotteeseen (Jacques ym. 2002). 925 aikaisemmin hepatiitti B -rokotesarjalle alle 10 mIU/ml vasta-ainetasot nostaneet terveydenhuoltoalan työntekijät satunnaistettiin saamaan joko Hepacarea tai Engerix-B:tä, kumpaakin 20 µg. Kahdeksan viikon jälkeen ryhmistä 79,0 % ja 69,9 % serokonvertoi, mikä osoittaa Hepacaren tehokkaammaksi Engerix-B:hen verrattuna. (Zuckerman ym. 2001) Uutta hepatiitti B -rokotetta taas tutkittiin 20–60-vuotiailla terveillä aikuisilla. Tutkittavat saivat kolme annosta joko 40 µg uutta rokotetta ( $n = 57$ ) tai 20 µg Engerix-B:tä ( $n = 58$ ), ja yksi kuukausi rokotusten jälkeen otetuista verinäytteistä havaittiin, että interventioryhmästä 97,5 % oli serokonvertoinut ja vertailuryhmästä 68 %. Kaikkien, Hepacaren, uuden adjuvantin rokotteen ja Engerix-B:n, haittavaikutukset olivat samantasoiset ja lievät. (Jacques ym. 2002)

Sekä Zuckerman ym. (2001)., että Jacques ym. (2002) olivat satunnaistaneet tutkittavat eri ryhmiin, ja lisäksi Zuckermanin tutkimus oli kaksoissokkoutettu ja Jacquesin tutkimuksessakin rokotettavat olivat sokkoutettuja. Satunnaistaminen oli Zuckermanin, kuten aikaisemmin Goldwaterinkin ym. (1997) tutkimuksissa kontrolloitu, mutta Jacquesin tutkimuksessa ryhmien välillä oli tarkasteltu vain muutamia HLA-tyyppejä. Jacquesin tutkimuksessa adjuvantin tehoa ei voi pitää kovin luotettavana siitäkään syystä, että adjuvantin lisäksi HbsAg:ta oli vertailurokotteena toimivassa Engerix-B-rokotteessa vain puolet tutkimusrokotteen määrästä.

Engerix-B:n lisäksi tehosterokotuksina aikuisilla on tutkittu myös muita rokotteita. Recombivax HB -rokotetta tehostettuna granulositytti-makrofagi-pesäkkeitä stimuloivalla tekijällä tutkittiin 18–65-vuotiailla vähintään yhden rokotussarjan jälkeen serokonvertoimattomilla rokotettavilla. Tutkittavat (n = 60) satunnaistettiin saamaan kolme annosta joko 40 µg Recombivax HB:tä tai 10 µg Recombivax HB:tä ja 125 µg adjuvanttia olkavarteensa. Ryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja: Pelkkää Recombivax HB:tä saaneista 43,3 % serokonvertoi ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen ja koko sarjan jälkeen 55,2 %, kun taas adjuvantin kanssa rokotetta saaneilla osuudet olivat 36,7 % ja 53,3 %. (Kim ym. 2003) Rekombinanttia Enivacia oli puolestaan tutkittu antamalla 20 µg:n lisäannos kuusi kuukautta ensimmäisen kolmen annoksen rokotesarjan jälkeen, jolle 15 rokotettua ei ollut nostanut vasta-aineitaan. Kaikki olivat serokonvertoineet kuukausi lisäannoksen jälkeen. (Das ym. 2003a) PreS2 ja S-antigeeneja sisältävää Genhevac:a oli tutkittu seronegatiivisiksi jääneillä, jotka oli jaettu terveisiin, raskaana oleviin naisiin ja hemodialyysipotilaisiin. 76 tutkittavaa jaettiin saamaan joko pelkästään 20 µg Genevacia tai 20 µg Genevacia ja samanaikaisesti jäykkäkouristusrokotetta toiseen käsivarteen. Serokonversio-osuudet olivat merkitsevästi suuremmat kaikissa alaryhmissä ( $p < 0,05$ ), mutta ryhmien välisistä eroista tilastollisesti merkitseviä eivät olleet muut kuin keskimäärin pienempi vasta-ainetaso hemodialyysiryhmässä kuin terveillä henkilöillä. (Sonmez ym. 2002) Uuden, kolmea s-antigeenia (S, pre-S1, pre-S2) sisältävän rokotteen eri annoksia tutkittiin 86 terveydenhuoltoalan työntekijällä, jotka eivät olleet vastanneet neljän annoksen rokotesarjaan. 5, 10, 20 ja 40 µg annokset saivat vasta-ainetasot suojaavalle tasolle annoksen mukaan nousevasti 52–84 %:lle tutkittavista ensimmäisen lisärokotuksen jälkeen ja 60 %, 76 %, 64 % ja 80 % toisen rokotuksen jälkeen. Yhteensä rokotettavista 70 % serokonvertoi ja tutkimuksessa

huomattiin tilastollisesti merkitsevä yhteys annoksen koon ja vasta-ainetasojen välillä. (Zuckerman ym. 1997)

Näistä tutkimuksista vain uuden rokotteen tutkimus oli kaksoissokkoutettu eikä muita ollut yksinkertaisestikaan sokkoutettu, ja tämän lisäksi satunnaistettuja oli vain Recombivax HB:tä käsittelevä tutkimus (Kim ym. 2003). Satunnaistaminen oli kontrolloitu Zuckermanin ym. (1997) tutkimuksessa iän ja sukupuolen mukaan ja Kimin ym. (2003) tutkimuksessa näiden lisäksi myös monien muiden tekijöiden suhteen, mutta ei jo saatujen annosten osalta, vaikka tutkittavien aikaisempien annosten lukumäärä vaihtelikin kolmesta yhdeksään. Tämä saattoi aiheuttaa valikoitumisharhaa ja sekoittuvuutta. Sonmezin ym. (2002) Genhevacia jäykkäkouristuksen kanssa tutkivan tutkimuksen vertaileva luonne olisi mahdollistanut helposti ainakin satunnaistamisen, mutta tutkittavat oli vain jaettu jompaankumpaan ryhmään. Tutkimuksessa saattoi ilmetä myös placebovaikutusta, sillä kaksi piikkiä lienee vaikuttavampi kuin yksi, mutta toki vaikutukset vasta-ainetasoihin lienevät marginaalisia. Sokkouttamalla tästä olisi kuitenkin päästy eroon. Dasin ym. (2003a) tutkimukseen kuului sekä primaari- että sekundaarirokottaminen, joten se lisäsi Enivacia käsittelevän tutkimuksen sovellettavuutta. Tutkimuksesta oli kuitenkin poissuljettu ylipainoiset ja tupakoijat, mikä saattoi olla osasyynä lisärokotuksen aiheuttamaan täydelliseen serokonvertointiin ja vähentää yleistettävyyttä.

Engerix-B:tä tutkivissa tutkimuksissa sairauksista oli kaikissa poissuljettu hepatiitti B -infektiot, yliherkkyys ja immunosuppressiiviset hoidot, ja lisäksi toisinaan oli poissuljettu myös sydän- ja verisuonitaudit (Goldwater 1997), HIV-tartunnat (vain) homoseksuaalisilta miehiltä (Das ym. 2003b) ja maksa-, munuais-, sydän- ja hengityselinsairaudet (Jacques ym. 2002). Muita rokotteita tutkivissa tutkimuksissa poissuljettiin osittain edellisten lisäksi myös kilpirauhassairaudet (Kim ym. 2003) ja reuma (Sonmez ym. 2002). Erityisesti maksa- ja munuaissairaudet on liitetty hepatiitti B -rokotevasteeseen vaikuttaviin tekijöihin, joten niiden kontrolloimatta jättäminen saattaa aiheuttaa sekoittuvuutta mutta toisaalta lisätä yleistettävyyttä normaaliväestöön.

### 4.3 Tampereen yliopiston rokotetutkimuskeskuksen tehosterokotukset

Tämän tutkimuksen yhteydessä tehosterokotetuista tutkittavista neljällä vasta-aineet nousivat tehosterokotuksen jälkeen suojaavana pidetylle tasolle, kun kolmella tutkittavalla antiHBs-tasot jäivät lisärokotuksen jälkeenkin alle 10 mIU/ml (taulukko 1). Serokonvertoineiden tasot vaihtelivat välillä 312–yli 1 000 mIU/ml, ja seronegatiivisiksi jääneiden 0–4 mIU/ml. Primaaristi seronegatiiviseksi jääneet näyttävät siis tarvitsevan vain useamman annoksen rokotetta suojan saamiseksi ja vastaavan rokotukseen hitaammin.

	<u>Primaarisarjan rokote</u>	<u>AntiHBs rokotesarjan jälkeen (mIU/ml)</u>	<u>AntiHBs ennen tehosterokotusta (mIU/ml)</u>	<u>AntiHBs tehosterokotuk- sen jälkeen (mIU/ml)</u>
HB-rokotetutkimus aikuisilla	tutkimusrokote	5	0	0
HB-rokotetutkimus lapsilla	Recombivax HB	< 5	< 2	< 2
	Recombivax HB	8	6	> 1 000
	Tutkimusrokote, 5 µg	< 5	1	312
	Tutkimusrokote, 5 µg	6,6	1	> 1 000
Kuutosrokotetutkimus	Infanrix hexa	< 10,0	< 2	4
Aivokalvorokote- tutkimus	Infanrix hexa	< 10,0	-	> 1 000

Taulukko 1. Tampereen yliopiston rokotetutkimuskeskuksen hepatiitti B –tehosterokotukset

Primaarisarjan rokotteiden välillä ei näyttänyt olevan eroja tehosterokotuksen vasteille. Yhdellä tutkittavista ei ollut vasta-ainetasoja tehosterokotusta ennen eikä tehosterokotuksen jälkeenkään.

Tämä tutkittava oli tehosterokotetuista ainoa aikuinen, mikä puoltaa iän vaikutusta tehosterokotuksien immunologiseen tehoon. Lisäksi mikäli tiedettäisiin matalien vasta-ainetasojen tarkat arvot, voitaisiin tuloksista mahdollisesti nähdä suuntaviivaa sille, onko täydellisellä vasta-aineettomuudella tehosterokotuksia ennen yhteyttä tuloksen jäämiseen seronegatiiviseksi myös tehosterokotuksen jälkeen. Kaikkia tasoja ei kuitenkaan saatu tarkasti mitattua, sillä mittaussuunnitelma vaihtui tehosterokotusten aikana immunometrisestä menetelmästä elektrokemiluminometriseen menetelmään, eikä tarkkojen arvojen mittaaminen jälkikäteen ollut enää mahdollista.

Aineiston pienen koon ja eri mittaussuunnitelmien takia tehosterokotuksista ei siis voida johtaa perusteltuja päätelmiä.

## 5 POHDINTA

Hepatiitti B -rokote on laajalti tutkittu aihe. Tämän katsauksen haasteena olikin laajan tutkimusaineiston käsittely ja haun rajaaminen. Hakutermit olivat onnistuneita, mutta ehkä jopa liiankin laajoja, sillä hakutuloksissa oli myös useita aiheeseen liittymättömiä tutkimuksia. Hakutermien täsmentäminen olisi kuitenkin saattanut rajata pois osan laadukkaista artikkeleista, joten sitä ei tehty. Tutkimustyyppien rajauksissa oli ongelmia sikäli, että eri aihepiireistä tuli eri määrät tuloksia, joten osaa sai rajata runsaastikin ja osaa aiheista ei voinut rajata juuri ollenkaan, mikä on epätasa-arvoista tulosten luotettavuuden suhteen. Monia ilmeisen hyviltä vaikuttavia tutkimuksia jäi pois myös rajallisen saatavuuden vuoksi.

Tutkimukset olivat yleisesti ottaen hyvin toteutettuja, eikä valituissa tutkimustyypeissä yleensä ollut suuria puutteita. Vaste, antiHBs-taso, on helposti ja luotettavasti mitattavissa, ja artikkelit olivat pääosin selkeästi ja havainnollisesti laadittuja. Yleiseksi ongelmaksi nousivatkin pienet aineistokoot ja useiden sekoittavien tekijöiden huomioiminen: rokotusten jälkeiseen seronegatiivisuuteen vaikuttavista tekijöistä on käytännössä lähes mahdotonta kontrolloida kaikkia tekijöitä resurssien rajallisuuden takia, eikä kontrollointikaan ole niin yksiselitteistä, erityisesti kun tupakoinnin ja ylipainon määrittely on hankalaa. Eri tutkimusten tulosten vertailua

vaikeutti myös käytössä olevat erilaiset rokoteannokset, raja-arvot ja aikataulut. Aikataulullisesti osassa tutkimuksista oli myös parannettavaa, sillä aika rokotuksesta verinäytteen ottoon saattoi vaihdella yhden tutkimuksen sisällä useammallakin viikolla. Myös tutkimusaineiston valinta saattaa aiheuttaa harhaa. Aikuisista juuri terveydenhuoltoalan henkilöistä on useissa maissa helppoa tarkastella retrospektiivisesti rokotuksen onnistumista, heiltä kun mitataan automaattisesti vasta-ainetasot rokotuksen jälkeen, mutta tämä lisää valikoitumisharhaa ja muistiharhaa. Aineiston rajaaminen tiettyyn ammattialaan saattaa aiheuttaa sekoittuvuutta muun muassa elämäntapojen suhteen ja ylipäättään vähentää tulosten yleistettävyyttä koko väestöön.

Tuloksia väritti myös puolueellisuus ja mekanismien pohdinnan puute. Nollatulosta pidetään vain harvoin maininnan arvoisena, kun taas löydetty yhteydet mainitaan useammin. Tämä vaikutti erityisesti seronegatiiviseksi jäämiseen vaikuttavien tekijöiden tarkasteluun. Perimää tosin voidaan pitää poikkeuksena, sillä sen vaikutuksista raportoivissa artikkeleissa todettiin usein, että muilla tutkituilla alleeleilla ei ollut merkittävää yhteyttä seronegatiivisuuteen. Se tekikin perimän tuloksista varsin ristiriitaisia. Mekanismeista pohdinnassa saatettiin mainita muutamalla lauseella, kuinka tekijän arvellaan vaikuttavan, mutta liian usein se jäi tälle asteelle. Tutkimuksissa olisi voinut korostaa todellisten ja hitaiden vasta-ainetason muodostajien mekanismien eroja enemmän. Osassa tutkimuksia nämä seikat oli otettu erinomaisesti huomioon.

Tämän katsauksen pohjalta voidaan kuitenkin päätellä, että on olemassa useita tekijöitä, jotka merkittävästi vaikuttavat hepatiitti B -rokotuksen jälkeiseen vasta-ainetasoon. Aikuisilla korkea ikä, miessukupuoli, ylipaino ja tupakointi ovat riskejä seronegatiiviseksi jäämiselle, samoin kuin keskosuus vastasyntyneillä. Perimästä voidaan sanoa ainakin useiden HLA-alleelien vaikuttavan serokonvertoimiseen, sekä positiivisesti että negatiivisesti, mutta myös komplementilla ja sytokiineilla näyttäisi olevan osansa. Kaikissa riskitekijöitä tarkastelleissa tutkimuksissa oli havaittavissa trendi tilastollisen voiman suorasta verrannollisuudesta jokaisen tekijän merkityksen näkyvyyteen. Päätelmät ovat samassa linjassa aiheesta aikaisemmin tehtyjen katsausten kanssa (Fisman ym. 2002, Zuckerman 1996). Katsauksissa oli tosin myös uusia havaintoja: australialainen 24 tutkimusta huomioinut meta-analyysi osoitti, että korkea ikä on riskitekijä yllättäen myös korkean iän rajasta riippumatta (Fisman ym. 2002).



Osaan seronegatiivisuuden riskitekijöistä voi vaikuttaa joko suoraan tai välillisesti. Terveillä elämäntavoilla painoa voi laskea, ja tupakointia välttämällä säästyy monilta sen aiheuttamilta haitoilta. Lisäksi rokottamalla väestöä nuorempana saavutetaan useammalle henkilölle suojaavat vasta-ainetasot. Välillisesti ylipainoisten henkilöiden rokottamisessa vasta-ainetasoja on pystytty parantamaan kuitenkin myös neulan pituutta muuttamalla: puolentoista tuuman mittaisen neulan käyttö yhden tuuman mittaiseen neulaan verrattuna paransi keskimääräisesti vasta-ainetasoja ylipainoisilla merkittävästi ( $p = 0,03$ ) (Middleman ym. 2010). Vaikutukset serokonvertoivien osuuteen eivät kuitenkaan olleet merkittävät. Kahdessa tutkimuksessa havaittiin, että kun keskosten rokotukset aloitettiin vasta heidän saavutettuaan 2 000 g:n painon, serokonversioprosentit ja vasta-ainetasot olivat huomattavasti paremmat sekä kuukauden että kolmen vuoden seuranta-ajalla niihin keskosiin verrattuna, joiden rokotesarjan ensimmäinen annos oli annettu vuorokauden sisällä syntymästä (Golebiowska ym. 1999, Linder ym. 2002). Samaa mieltä oli myös lasten rokotussuojaa yleisesti käsitellyt katsaus (Saari ja American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases 2003).

Tämän tutkimuksen valossa serokonversioprosentteja voi parantaa myös tehosterokottamalla, sillä suurin osa serokonvertoi jo ensimmäisen rokotuksen jälkeen. Tämä on yhtäläisessä linjassa Zuckerman ym. (1996) kanssa. Lasten vasteet tehosterokotuksille olivat paremmat kuin aikuisten. Suuret serokonversio-osuudet vahvistavat käsitystä siitä, että suurin osa standardirokotukselle serokonvertoimattomista henkilöistä nostaa vasta-ainetasonsa rokotukselle vain hitaammin, usemman annoksen jälkeen. Osa rokotetuista kuitenkin jää lopullisesti, moninkertaisten rokotussarjojen jälkeenkin seronegatiivisiksi hepatiitti B:tä vastaan. Tutkimusten perusteella eri rekombinanteilla rokotteilla ei ollut suuria eroja serokonversio-osuuksissa. Kuitenkin useampaa preS- ja S-antigeenia sisältävä rokote (Hepacare) näyttäisi olevan tehokkaampi kuin vain yhtä antigeenia sisältävä Engerix-B (Zuckerman ym. 2001), mutta tämän varmistamiseksi tarvitaan lisää näyttöä. Yksikään tutkimus ei ollut havainnut muiden tekijöiden kuin perimän vaikuttavan tehosterokotusten onnistumiseen.

Tehosterokottamisesta on olemassa sekä kansallisia että kansainvälisiä ohjeita. Suomessa on voimassa suositus, että mikäli virustartunnalle altistumisen riski on suuri ja pitkäaikainen, immuniteetin saavuttaminen on varmistettava serologisesti noin kaksi kuukautta kolmannen

annoksen jälkeen ja seronegatiivisille olisi annettava uusi kolmen annoksen rokotesarja, jonka onnistuminen olisi myös varmistettava (Nohynek ym. 2002). Myös terveydenhuoltoalan henkilöstön hepatiitti B -rokotusta käsittelevä Cochrane-katsaus suosittelee neljän annoksen rokotussarjaa primaarirokotuksen jälkeen vasta-aineettomille (Chen ja Gluud 2005). Tämä katsaus tukee näitä käytäntöjä, mutta koska jo yksi annos rekombinanttia hepatiitti B -rokotetta nosti vasta-ainetasot alimmillaan 43,3 %:lle alun perin seronegatiivisista (Kim ym. 2003), voisi rokotuksen onnistumisen varmentaminen verinäyttein olla järkevää jo tässä vaiheessa.

Hepatiitti B -rokotusten jälkeistä seronegatiivisuutta tulisi jatkossa tarkastella laajojen aineistojen tutkimuksissa, joissa kontrolloitaisiin mahdollisimman monta seronegatiivisuuteen jo tiedettyä vaikuttavaa tekijää, jolloin saataisiin niiden todellinen vaikuttavuus esille. Seronegatiivisuuteen vaikuttavissa tekijöissä olisi hyvä tarkastella myös hitaasti vasta-aineita muodostavia tutkittavia ja todellisia seronegatiivisia erikseen, mutta siihenkin vaadittaisiin mittavat aineistot ja pitkäaikainen seuranta-aika ainakin lisärokotettaville, ja siltikin törmättäisiin määrittelyn vaikeuteen: missä vaiheessa tutkittavasta voi sanoa, että hän on todellinen seronegatiivinen? Perimää tarkasteltaessa voitaisiin keskittyä HLA-alleelien lisäksi muihin vaikuttaviin tekijöihin, jotka kaipaavat vielä lisäselvittelyä. Tehosterokotuksista selvennystä kaipaavat annoksen koko ja lisärokotusten jälkeisiin vasta-ainetasoihin vaikuttavat tekijät. Näidenkin asioiden välisten yhteyksien todentamiseen tarvitaan suuremman aineiston tutkimuksia. Myös tehosterokotusten haittavaikusten arviointi ja vertailu primaarirokotuksen haittavaikutuksiin on selvittämättä.

Hepatiitti B on maailmanlaajuisesti merkittävä terveyshaitta, ja sen ehkäisemiseksi täytyisi koko väestö saada rokotettua, mihin auttavat aikuisväestöllä hyvät elämäntavat ja lapsilla oikein kohdistetut rokotusohjelmat. Rokotukset ovat merkityksellisiä kuitenkin myös yksilötasolla, ja seronegatiivisiksi jääneillä yksi vaihtoehto parantaa immunitettiaan on tehosterokotukset. Ellei vasta-aineita ole lisärokotustenkaan jälkeen muodostunut, altistumisriskiä tulisi vähentää muilla keinoin.

## VIITTEET

- Alavian SM, Mansouri S, Abouzari M, Assari S, Bonab MS ja Miri SM. Long-term efficacy of hepatitis B vaccination in healthcare workers of Oil Company Hospital, Tehran, Iran (1989-2005). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008 20:131-4:Feb.
- Avanzini MA, Belloni C, Soncini R, ym. Increment of recombinant hepatitis B surface antigen-specific T-cell precursors after revaccination of slow responder children. *Vaccine* 2001 19:2819-24:Apr 6.
- Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E ja Margolis H. Immunogenicity of hepatitis B Vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med* 1998 15:1-8:Jul.
- Belloni C, Tinelli C, Orsolini P, ym. Revaccination against hepatitis B virus of non-responding and low-responding infants immunised at birth. A parallel evaluation of rubella and tetanus vaccine. *Vaccine* 1998 16:399-402:Feb.
- Bialek SR, Bower WA, Novak R, ym. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J* 2008 27:881-5:Oct.
- Chen W ja Gluud C. Vaccines for preventing hepatitis B in health-care workers. *Cochrane Database Syst Rev* [verkkolehti] 2005:000100.
- Clemens R, Sanger R, Kruppenbacher J, ym. Booster immunization of low- and non-responders after a standard three dose hepatitis B vaccine schedule--results of a post-marketing surveillance. *Vaccine* 1997 15:349-52:Mar.
- Das K, Gupta RK, Kumar V ja Kar P. Immunogenicity and reactogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in subjects over age of forty years and response of a booster dose among nonresponders. *World J Gastroenterol* 2003a 9:1132-4:May.
- Das S, Brassington M, Drake SM ja Boxall E. Response to hepatitis-B vaccination in healthy homosexual individuals: retrospective case control study. *Vaccine* 2003b 21:3701-5:Sep 8.
- Desombere I, Willems A ja Leroux-Roels G. Response to hepatitis B vaccine: multiple HLA genes are involved. *Tissue Antigens* 1998 51:593-604:Jun.
- Duval B, Boulianne N, De Serres G, De Wals P, Masse R ja Trudeau G. Preadolescent non- and hyporesponders following three doses of hepatitis B vaccine need only one more dose. *Vaccine* 2002 20:3632-4:Nov 1.
- Egea E, Iglesias A, Salazar M, ym. The cellular basis for lack of antibody response to hepatitis B vaccine in humans. *J Exp Med* 1991 173:531-8:Mar 1.
- European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000 355:561-5:Feb 12.

Expanded Programme on Immunization: Global Advisory Group – Part I. Weekly Epidemiological Record, 1992, 67: 11-15.

Fisman DN, Agrawal D ja Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. Clin Infect Dis [verkkolehti] 2002 35:1368-75:Dec 1.

Freitas da Motta MS, Mussi-Pinhata MM, Jorge SM, Tachibana Yoshida CF ja Sandoval de Souza CB. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm and full term infants vaccinated within the first week of life. Vaccine 2002 20:1557-62:Feb 22.

Ghabouli MJ, Sabouri AH, Shoeibi N, Bajestan SN ja Baradaran H. High seroprotection rate induced by intradermal administration of a recombinant hepatitis B vaccine in young healthy adults: comparison with standard intramuscular vaccination. Eur J Epidemiol 2004 19:871-5.

Goldwater PN. Randomized, comparative trial of 20 micrograms vs 40 micrograms Engerix B vaccine in hepatitis B vaccine non-responders. Vaccine 1997 15:353-6:Mar.

Golebiowska M, Kardas-Sobantka D, Chlebna-Sokol D ja Sabanty W. Hepatitis B vaccination in preterm infants. Eur J Pediatr 1999 158:293-7:Apr.

Goncalves L, Albarran B, Salmen S, ym. The nonresponse to hepatitis B vaccination is associated with impaired lymphocyte activation. Virology 2004 326:20-8:Aug 15.

Havlichek D,Jr, Rosenman K, Simms M ja Guss P. Age-related hepatitis B seroconversion rates in health care workers. Am J Infect Control 1997 25:418-20:Oct.

Hepatitis B Foundation. Hepatitis B Vaccine History. Saatavilla:  
[http://www.hepb.org/professionals/hepatitis\\_b\\_vaccine.htm](http://www.hepb.org/professionals/hepatitis_b_vaccine.htm) 3.1.2010

Hohler T, Meyer CU, Notghi A, ym. The influence of major histocompatibility complex class II genes and T-cell Vbeta repertoire on response to immunization with HBsAg. Hum Immunol 1998 59:212-8:Apr.

Hohler T, Stradmann-Bellinghausen B, Starke R, ym. C4A deficiency and nonresponse to hepatitis B vaccination. J Hepatol 2002a 37:387-92:Sep.

Hohler T, Stradmann-Bellinghausen B, Starke R, ym. C4A deficiency and nonresponse to hepatitis B vaccination. J Hepatol 2002b 37:387-92:Sep.

Jacques P, Moens G, Desombere I, ym. The immunogenicity and reactogenicity profile of a candidate hepatitis B vaccine in an adult vaccine non-responder population. Vaccine 2002 20:3644-9:Nov 1.

Jafarzadeh A, Zarei S ja Shokri F. Low dose revaccination induces robust protective anti-HBs antibody response in the majority of healthy non-responder neonates. Vaccine 2008 26:269-76:Jan 10.

Kim MJ, Nafziger AN, Harro CD, ym. Revaccination of healthy nonresponders with hepatitis B vaccine and prediction of seroprotection response. Vaccine 2003 21:1174-9:Mar 7.

- Kruskall MS, Alper CA, Awdeh Z, Yunis EJ ja Marcus-Bagley D. The immune response to hepatitis B vaccine in humans: inheritance patterns in families. *J Exp Med* 1992 175:495-502:Feb 1.
- Lango-Warensjo A, Cardell K ja Lindblom B. Haplotypes comprising subtypes of the DQB1\*06 allele direct the antibody response after immunisation with hepatitis B surface antigen. *Tissue Antigens* 1998 52:374-80:Oct.
- Linder N, Vishne TH, Levin E, ym. Hepatitis B vaccination: long-term follow-up of the immune response of preterm infants and comparison of two vaccination protocols. *Infection* 2002 30:136-9:Jun.
- Marinho RT, Moura MC, Pedro M, Ramalho FJ ja Velosa JF. Hepatitis B vaccination in hospital personnel and medical students. *J Clin Gastroenterol* 1999 28:317-22:Jun.
- McDermott AB, Cohen SB, Zuckerman JN ja Madrigal JA. Human leukocyte antigens influence the immune response to a pre-S/S hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1999 17:330-9:Jan 28.
- McDermott AB, Zuckerman JN, Sabin CA, Marsh SG ja Madrigal JA. Contribution of human leukocyte antigens to the antibody response to hepatitis B vaccination. *Tissue Antigens* 1997 50:8-14:Jul.
- Middleman AB, Anding R ja Tung C. Effect of needle length when immunizing obese adolescents with hepatitis B vaccine. *Pediatrics [verkkolehti]* 2010 125:e508-12:Mar.
- Nohynek H, Hulkko T, Rapola S, Strömberg N, Kilpi T, toim. Rokottajan käsikirja 2005. Helsinki:Duodecim 2002.
- Rendi-Wagner P, Wiedermann G, Stemberger H ja Kollaritsch H. New vaccination strategies for low- and non-responders to hepatitis B vaccine. *Wien Klin Wochenschr* 2002 114:175-80:Mar 28.
- Roome AJ, Walsh SJ, Cartter ML ja Hadler JL. Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel. *JAMA* 1993 270:2931-4:Dec 22-29.
- Saari TN ja American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics [verkkolehti]* 2003 112:193-8:Jul.
- Sonmez E, Sonmez AS, Bayindir Y, Coskun D ja Ariturk S. Antihepatitis B response to hepatitis B vaccine administered simultaneously with tetanus toxoid in nonresponder individuals. *Vaccine* 2002 21:243-6:Dec 13.
- Tan KL, Goh KT, Oon CJ ja Chan SH. Immunogenicity of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in nonresponders to perinatal immunization. *JAMA* 1994 271:859-61:Mar 16.
- Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. Tilastotietokanta, tartuntatudit. Saatavilla <http://www3.ktl.fi/> 30.5.2010

Turchi MD, Martelli CM, Ferraz ML, ym. Immunogenicity of low-dose intramuscular and intradermal vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1997 39:15-9:Jan-Feb.

Wang C, Tang J, Song W, Lobashevsky E, Wilson CM ja Kaslow RA. HLA and cytokine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004 39:978-88:Apr.

Wood RC, MacDonald KL, White KE, Hedberg CW, Hanson M ja Osterholm MT. Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *JAMA* 1993a 270:2935-9:Dec 22-29.

Wood RC, MacDonald KL, White KE, Hedberg CW, Hanson M ja Osterholm MT. Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *JAMA* 1993b 270:2935-9:Dec 22-29.

World Health Organization. Hepatitis B. Saatavilla:  
[http://www.who.int/immunization\\_delivery/new\\_vaccines/hepb/en/index.html](http://www.who.int/immunization_delivery/new_vaccines/hepb/en/index.html) 3.1.2010

World Heath Organization. Media Center. Saatavilla:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html> 3.1.2010

Zuckerman JN. Nonresponse to hepatitis B vaccines and the kinetics of anti-HBs production. *J Med Virol* 1996 50:283-8:Dec.

Zuckerman JN, Sabin C, Craig FM, Williams A ja Zuckerman AJ. Immune response to a new hepatitis B vaccine in healthcare workers who had not responded to standard vaccine: randomised double blind dose-response study. *BMJ* 1997 314:329-33:Feb 1.

Zuckerman JN, Zuckerman AJ, Symington I, ym. Evaluation of a new hepatitis B triple-antigen vaccine in inadequate responders to current vaccines. *Hepatology* 2001 34:798-802:Oct.